

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 52-005769

(43)Date of publication of application : 17.01.1977

(51)Int.Cl.

C07D403/04
// A61K 31/415
(C07D403/04
C07D207/14
C07D235/26)

(21)Application number : 50-082156

(71)Applicant : YOSHITOMI PHARMACEUT IND LTD

(22)Date of filing : 02.07.1975

(72)Inventor : SHIRAKI MASAMI

KOTANI AKIJI

(54) PREPARATION OF 3-SUBSTITUTED PYROLIDINE DERIVATIVES

(57)Abstract:

PURPOSE: 3-Substituted pyrrolidine derivatives useful as drugs having analgesic, antiinflammator and central actions are prepared from the corresponding Nbenzyl compounds, etc.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the
examiner's decision of rejection or application
converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of
rejection]

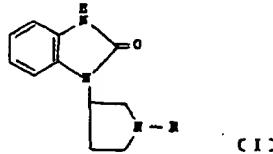
[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

BEST AVAILABLE COPY

〔式中Rは前記と同様である。〕

て表わされる3-置換ビロリジン誘導体の製造法。

1. 発明の詳細を説明
本発明は、一般式

〔式中Rは水素またはベンジル基を示す。〕

て表わされる3-置換ビロリジン誘導体の製造法に属する。

一般式(I)の化合物は、鎮痛作用、中枢神経作用、抗炎症作用などを有し、医薬として有用である。またRがベンジル基の化合物は、被膜選元により、Rが水素の化合物に導かれるほか、ベンズイミダゾリン誘導体の3位の窒素に残る置換基を導入することにより、医薬として有用

を化合物に導くことができる。さらにR³が水素、1字前記

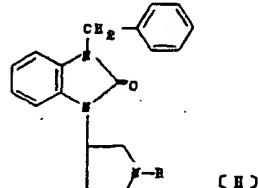
の化合物は二箇の二級窒素に同一または異なる置

換基を導入することが可能であり、各々の医薬として有用な化合物に導くことができる。

かかる有用な化合物(I)は、本発明に従つて、次の方で製造される。

方法1

一般式



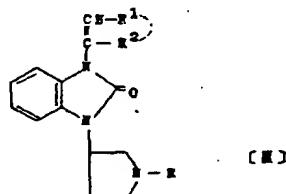
〔式中Rは前記と同様である。〕

て表わされる化合物にナトリウムを作用させる方
法。

本法は、通常液体アンモニア中で実施されるが、必要に応じて、液化水素類(トルエン、キシレンなど)、エーテル類(ジエチルエーテル、ジグリコム、セノグライト、ジオキサン、オクタヒドロフランなど)併用してもよい。ナトリウムは当量以上、一般に数倍當量を用いる。反応の終点はナトリウムの青色が消えないと認められる。反応後はアンモニアを留去し、水を加えて、中和し、漏斗を溶媒で抽出し、目的物を単離する。

方法2

一般式



〔式中Rは前記と同様で、R¹、R²は同一または異なつて、水素またはアルキル基(メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチルなど)を示すか、あるいはR¹、R²は互いに連絡してアルキレン基(トリメチレン、テトラメチレンなど)を形成する基を示す。〕

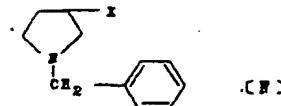
て表わされる化合物を酸触媒の存在下に加水分解する方法。

本法で用いられる酸触媒としては、硫酸、硝酸、ハラトルエンスルホン酸、ノタニスルホン酸、ビ酸、酢酸、強酸性イオン交換樹脂などがあり、化合物(III)に対して当量以上用いる。反応はこれら酸触媒の存在下に、水、アルコール類(メタノール、エタノール、ブロメノール、ブチノールなど)、酸類(硫酸、硝酸、ガラ酸など)、アミド類(ジメチルカルバミド、ジメチルアセトアミド、

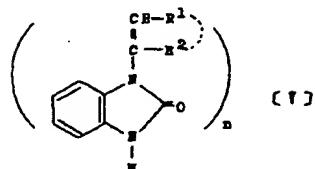
カルムアミドなど)、エーテル類(ジオキサン、テトラヒドロフランなど)、ケトン類(アセトンなど)の單一、あるいはこれらの混合溶媒中、室温ないし用いる溶媒の沸点付近の温度で、数十分ないし数時間で完結する。反応終は目的物を酸付加物として単離するか、酸分を中和して遊離塩基として単離する。

方法1および2において、一般式(I)の目的化合物を遊離塩基として単離した場合には、塩酸、硫酸、リン酸などとの無機酸値として、またはマレイン酸、フィール酸、コハク酸、シウウ酸、酒石酸、クエン酸、ヘクトルエンスルホン酸、ノクンスルホン酸などとの有機酸値とすることができます。

なお、一般式(I)の原形化合物は、一般式



で表わされる化合物と、一般式



で表わされる化合物とを反応させ、Rが水素の化合物を所要する場合には、ついで生成する化合物を接触還元することにより調製される。ここでR¹、R²は前記と同義を、Xは活性基〔ハロゲン(Cl、Br、Iなど)、アルキルスルホニルオキシ(メチルスルホニルオキシなど)、アリールスルホニルオキシ(フェニルスルホニルオキシなど)など〕を、Yは水素また

は金属原子(Hg、Zn、Li、Mg、Cu、Ag、Hgなど)を示すか、または多価金属原子とアニオン〔ハログノアニオン(Cl⁻、Br⁻、I⁻など)、ヒドロキシアニオン、シアノアニオン、ニトロアニオンなど〕との結合体を示し、Rは、Yで示される原子の原子価、あるいはYが多価金属原子とアニオンとの結合体を示す場合には、金属の原子価数よりアニオンの価数を引いた値を示す。

反応は溶媒中で行なわれ、溶媒としては、水、アルコール類(メタノール、エタノール、イソブロパノール、ブタノール、ノチルセロソルブなど)、ケトン類(アセトン、メチルエチルケトン、シクロヘキサンなど)、エステル類(酢酸エチルなど)、エーテル類(ジグライム、モノグライム、テトラヒドロフラン、ジオキサンなど)、炭化水素類(ベンゼン、トルエン、キシレン、リグロイ

ン、ソルベントナフサなど)、ハロゲ化水素類(クロロホルム、四塩化炭素、ジクロルエタンなど)、アミド類(ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなど)、スルホキシド類(ジメチルスルホキシドなど)の單一あるいはこれらの混合溶媒があげられる。反応温度は室温ないし150℃での範囲、好ましくは80～120℃であり、溶解料は当量か、一方を少過剰用いるのがよい。反応は数十分ないし数時間行なえば十分である。

Yが水素の場合には、脱酸剤としてアルカリ(水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化カルシウム、水酸化バリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムなど)、アルコラート(ナトリウムメチラート、ナトリウムエチラート、カリウム第三ブチラートなど)、アミン(ピリジン、キノリン、ビコリン、

トリエチルアミンなど)の存在下に反応は実施される。

反応終了後は、目的物(一般式[Ⅲ]において、

Rがベンジル基の化合物)は通常氨基として、あるいは塩酸、硫酸などの無機酸との塩として、さらにシウ酸、マレイン酸、フマル酸、クエン酸などとの有機酸として単離される。

かくして得られる化合物は、接触還元による脱ベンジル化反応により、Rが本発明の化合物に導くことができる。還元反応は、パラジウム、白金などの触媒(触媒としてはこれらの单体のほかに、ケイソク土、活性炭、白土などの粗体に付着させたもの、または酸化物、塩化物などとしても用いられる)の存在下に、水、アルコール類、醇酸などの溶媒中、水素圧1~10気圧程度の範囲で行なわれる。反応は、常温ないし150°C程度の

範囲で、数十分ないし数時間で完了する。反応に

際しては通常、助剤として、硫酸、酢酸などの酸を反応系に加える。

—以下余白—

参考例(原料化合物[Ⅱ]の調製例)

1-ベンジル-3-ヒドロキシピロリジン1.7g、水素化ナトリウム5.0gバラフィン混合物4.8gをベンゼン15.0mLに加え、90分間かくはん還流した。水冷下にトシリクロリド19.1gを加えて、空温下に16時間かくはんし、水10.0mLにて二回洗い、芒硝にて脱水後減圧下蒸留し、1-ベンジル-3-オートリルスルホニルオキシピロリジンの粗製体を油状物として得た。ジノチュルムアミド20.0mLに1-イソプロペニル-2-オキソ-1-ベンズイミダゾリン17.4g、水素化ナトリウム5.0gバラフィン混合物も1gを加え60°Cにて1時間かくはんし、1-イソプロペニル-2-オキソ-1-ベンズイミダゾリンのナトリウム塩溶液を得た。80°Cにてかくはん下、先に調製したトシリエステルを50分で落下し、

0.0-1.1%にて3時間かくはんし、のち減圧下に濃縮し、残留物を水50mL、ベンゼン200mLで分配し、水層はさらにベンゼン150mLで二回抽出し、有機層を合せ、芒硝脱水後、減圧下に濃縮した。残留物をクロロホルム-メタノール30:1混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、淡褐色油状物として、1-ベンジル-3-(1-イソプロペニル-2-オキソ-2-オキソイミダゾリニル)ピロリジンを得た。得量は19.1g、收率は51%であつた。
n_D²⁰ = 1.5743

なお、一般式[Ⅱ]の化合物も同様にして調製される。

以下に実施例により、本発明をより一層具体的に説明する。

実施例1

1-ベンジル-3-(1-ベンジル-2-オキソ-3-ベンズイミダゾリニル)ビロリジン14.6をトルエン200mlに溶解し、液体アンモニア200mlに加え、はげしくかくはんしながらナトリウムの細片1.7gを70分で加えた。青色が消えるまで塩化アンモニウムを加えたのち、アンモニアを留去し、残留物に水300mlを加えて、完全に溶解するまで過剰酸を加え、ついで重曹にて中和した。ベンゼン150mlにて三回抽出し、有機層を合せて、芒硝にて脱水し、減圧下に濃縮した。残留物にイソプロピルエーテル50mlを加えてとすると結晶化した。水冷し、口取すれば、7.3g²の淡黄色結晶として1-ベンジル-3-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ビロリジンを得た。

融点134-136℃(イソプロピルエーテル)

特開昭52-5769(5)
り再結すれば融点116-117℃を示した。)。

收率67.5%。

実施例2

1-(1-ベンジル-2-オキソ-3-ベンズイミダゾリニル)ビロリジン2.0gを液体アンモニア250mlに加え、はげしくかくはんしながら、ナトリウムの細片1.5gを40分で加え、10分かくはんし、塩化アンモニウム少量を加えたのちアンモニアを留去した。残留物に水200mlを加えて、過剰酸にて一たん酸性とし、次に重曹にて中和し、減圧下、完全に濃縮した。残留物をソックスレー装置にとり、イソプロパノール20mlにて24時間抽出後、一般室温下に抽出液を1/10に放置し、析出する不溶体を口去し、これにしゅう酸0.9gをイソプロパノール60mlに溶解した液を加え、水冷すれば、無色結晶として、3-(2-

-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ビロリジンのしゅう酸塩2.01gを得た。融点217-218℃(分解)。(イソプロパノールより再結すれば、融点222-223℃(分解)を示した。)。

6. 前記以外の発明者

住 所 福岡県糸島郡古賀町大字広瀬1336
氏 名 小谷角司

收率63.6%

実施例3

1-ベンジル-3-(1-イソプロペニル-2-オキソ-3-ベンズイミダゾリニル)ビロリジン19.1gをノタノール200mlに溶解し、過剰酸50ml、水200mlを加えて8時間置換し、水冷後、重曹にて中和し、ベンゼン150mlにて三回抽出し、有機層を合せて、芒硝にて脱水後減圧下に濃縮すれば、目的の1-ベンジル-3-(2-オキソ-1-ベンズイミダゾリニル)ビロリジン11.1gを得た。收率71%

代理人弁理士高官誠

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

BLACK BORDERS

IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

FADED TEXT OR DRAWING

BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

SKEWED/SLANTED IMAGES

COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

GRAY SCALE DOCUMENTS

LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.